

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

17 octobre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 17 mai 2006  
(JO du 23 décembre 2008)

**EVISTA 60 mg, comprimé pelliculé**

**Boîte de 28 (CIP : 348 272.6)**

**Boîte de 84 (CIP : 348 273.2)**

**Laboratoires DAIICHI SANKYO FRANCE SAS**

Chlorhydrate de raloxifène

Code ATC : G03XC01 (SERM, anti-ostéoporotique)

Liste I

Date de l'AMM : 5 août 1998 modifiée le 22 août 2008 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Chlorhydrate de raloxifène

### 1.2. Indication

« EVISTA est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.

Lors de la décision du choix d'EVISTA ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires. »

### 1.3. Posologie

La posologie recommandée est de un comprimé par jour, par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées. En raison de la nature de la pathologie, EVISTA est destiné à une utilisation de longue durée.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

#### Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

EVISTA ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée et légère, EVISTA doit être utilisé avec prudence.

#### Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :

EVISTA ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique.

### 1.4. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer.
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.
- Insuffisance hépatique y compris cholestase.
- Insuffisance rénale sévère.
- Saignement génital inexpliqué.
- EVISTA ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la commission du 10 mai 2000 – Inscription

« Chez les femmes au moment de la ménopause, l'objectif principal étant une prise en charge globale de la ménopause, EVISTA ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au traitement hormonal substitutif.

La prévention de l'ostéoporose par le raloxifène est recommandée à cette période de la vie en cas de risque important de fractures vertébrales et de certaines contre-indications au THS. Les principales contre-indications d'EVISTA, cancer du sein et accidents thrombo-emboliques, sont comparables à celles du THS. En l'état des données, la place d'EVISTA lors de la ménopause est donc limitée.

Chez les femmes à distance de la ménopause et ne recevant pas de THS, il est important de prévenir les fractures, et dans ce cadre, EVISTA, comme alternative au traitement hormonal substitutif, représente, dans la prévention des fractures vertébrales, une amélioration du service médical rendu de niveau III.

La Commission demande au laboratoire de mettre en place un suivi de la prescription et de l'utilisation d'EVISTA. »

### Avis de la commission du 24 janvier 2001 (modification du libellé des indications)

L'indication : « prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose » a été remplacée par le libellé suivant : « traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, a été démontrée. »

« Dans le traitement de l'ostéoporose des femmes ménopausées, le niveau d'amélioration du service médical rendu par EVISTA 60 mg est le même que celui d'ACTONEL (niveau III) par rapport à FOSAMAX 10 mg en termes de tolérance digestive et de commodité d'emploi.

La Commission souligne que seule une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures du col du fémur, a été démontrée. »

### Avis de la commission du 30 novembre 2005 (inscription B/84)

Avis favorable à l'inscription Sécurité Sociale d'une boîte de 84 en complément du conditionnement en Boîte de 28.

### Avis de la Commission du 05 juillet 2006 (renouvellement et modification du périmètre des indications remboursables)

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

Périmètre de remboursement :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score  $\leq$  -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie  $\geq$  7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). »

Les modifications du RCP (décision européenne du 28 mars 2007) concernaient les paragraphes suivants : mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, effets indésirables et propriétés pharmacodynamiques. L'analyse des résultats de l'étude RUTH réalisée chez des patientes ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens a entraîné l'adjonction dans le RCP de mises en garde : « *Dans une étude conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire, ou des accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par accident vasculaire cérébral chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par accident vasculaire cérébral a été de 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo versus 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène. Ce résultat doit être pris en compte lors de la prescription du raloxifène chez les femmes ménopausées ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'autres facteurs de risque importants d'accident vasculaire cérébral, tels qu'un accident ischémique cérébral transitoire ou une fibrillation auriculaire* ».

De nouveaux effets indésirables ont été ajoutés : « *Dans une étude (RUTH) conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, un autre effet indésirable, la lithiase biliaire, est survenu chez 3,3% des patientes traitées par le raloxifène et chez 2,6% des patientes traitées par le placebo. Les taux de cholécystectomie n'étaient pas statistiquement significativement différents entre le groupe raloxifène (2,3%) et le groupe placebo (2,0%).* »

Dont acte.

### 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2011)

|         |                                                                    |
|---------|--------------------------------------------------------------------|
| G       | : Système génito-urinaire et hormones sexuelles                    |
| G03     | : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale        |
| G03X    | : Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale |
| G03XC   | : Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes              |
| G03XC01 | : Raloxifène                                                       |

#### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Une autre spécialité à base de raloxifène ayant les mêmes indications : OPTRUMA 60 mg (raloxifène) qui fait l'objet d'un co-marketing avec EVISTA.

Une autre spécialité appartenant à la classe des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM) : CONBRIZA (bazédoxifène) n'est pas remboursable.

Ces médicaments n'ont démontré qu'une efficacité anti-fracturaire vertébrale.

#### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur :

- les bisphosphonates suivants dont le SMR est important :
  - o ACLASTA 5 mg (acide zolédronique), perfusion IV (une fois par an),
  - o ACTONEL (acide risédronique) comprimé 5 mg (tous les jours), 35 mg (toutes les semaines), 75 mg (2 jours consécutifs par mois), ACTONELCOMBI (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI) comprimé (toutes les semaines),
  - o FOSAMAX (acide alendronique) comprimé 10 mg (tous les jours), 70 mg (toutes les semaines) et les autres spécialités à base d'acide alendronique 10 mg et 70 mg FOSAVANCE et ADROVANCE (alendronate ou association alendronate + vitamine D) comprimé toutes les semaines.
- PROTELOS (ranélate de strontium) granulé pour suspension buvable (tous les jours), en raison d'inquiétudes liées au risque de survenue de réactions d'hypersensibilité graves à type de DRESS et d'événements thrombo-emboliques veineux, le SMR de PROTELOS est modéré dans la population limitée aux :
  - o patientes ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates,
  - o patientes n'ayant pas de facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux parmi lesquels notamment l'antécédent d'événement thrombo-embolique veineux, l'âge supérieur à 80 ans, l'immobilisation (avis du 11 mai 2011).
- PROLIA (denosumab), injection sous-cutanée une fois tous les six mois, efficacité vertébrale et non vertébrale y compris col du fémur, (SMR important, ASMR IV en deuxième intention en relais des bisphosphonates)

Médicaments indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique mais n'ayant pas démontré leur efficacité dans la prévention des fractures du col fémoral

- FORSTEO (tériparatide), injection sous cutanée tous les jours, remboursé en cas d'ostéoporose sévère (au moins 2 fractures vertébrales), efficacité démontrée sur les fractures périphériques mais non de hanche.

Remarque :

La Commission rappelle que le SMR des bisphosphonates suivants a été jugé insuffisant en décembre 2010 :

- DIDRONEL 400 mg comprimé (acide étidronique), 1 cp/14j/ 3 mois
- BONVIVA 150 mg/ 1 mois comprimé et 3 mg/ 3 mois solution injectable (acide ibandronique)

Les traitements hormonaux de la ménopause sont indiqués dans la prévention de l'ostéoporose si des troubles climatériques sont associés ou en cas de contre-indications ou d'intolérance aux autres traitements. Ils font l'objet d'une réévaluation par la Commission de la Transparence.

Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

### 4.1. Efficacité

Seules les études réalisées dans l'indication et à la posologie de l'AMM et postérieures au dernier avis de la Commission de la Transparence du 5 décembre 2007 ont été retenues :

- une étude comparative versus alendronate sur les fractures
- 2 études sur la DMO ou la qualité osseuse,
- une analyse combinée de mortalité d'études ayant déjà été évaluées par la Commission de la Transparence.

#### Effet anti-fracturaire du raloxifène versus alendronate<sup>1</sup>

Cette étude avait pour objectif de démontrer la non-infériorité du raloxifène - RLX (60 mg par jour) par rapport à l'alendronate (10 mg par jour) en termes de réduction de l'incidence des fractures ostéoporotiques (vertébrales ou non vertébrales) chez des patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique sans antécédent de fracture vertébrale et naïves de traitement de l'ostéoporose. Le protocole prévoyait d'inclure 1 750 patientes par groupe pour avoir une puissance de 90% et établir la non-infériorité avec une marge fixée à 30%. En raison des difficultés de recrutement de patientes naïves de tout traitement, l'étude a été prématurément arrêtée.

La durée moyenne de traitement a été de 312 jours et l'analyse a été effectuée sur 1 412 des 1 423 patientes randomisées. A l'arrêt de l'étude, 22/713 (3,1%) patientes du groupe alendronate versus 20/699 (2,9%) patientes du groupe RLX avaient eu une nouvelle fracture. En l'absence de puissance statistique, il n'est pas possible de conclure à la non-infériorité du raloxifène versus alendronate.

#### Effet densitométrique du raloxifène versus placebo après traitement par parathormone (PTH)<sup>2</sup>

Dans cette étude, 380 patientes âgées de 50 à 80 ans, ayant une ostéoporose post-ménopausique ont été traitées pendant 1 an par le téraparatide 20 µg par jour. A l'issue de cette année de traitement, parmi ces 380 patientes, 329 ont été randomisées pour être traitées pendant un an soit par RLX 60 mg/j (n = 157) soit par placebo (n = 172). A la fin de cette 2<sup>ème</sup> année de traitement, parmi ces 380 patientes, 300 patientes ont reçu en ouvert 60 mg de RLX.

L'objectif principal était l'évaluation du pourcentage de variation de la DMO lombaire entre le RLX et le placebo au cours de la 2<sup>ème</sup> année de l'étude.

Au cours de la 2<sup>ème</sup> année, il a été observé une diminution de la DMO lombaire dans les 2 groupes par rapport à l'augmentation de la DMO observée la première année de traitement par téraparatide. Cependant cette diminution est moindre dans le groupe RLX que dans le groupe placebo : -1 +/- 0,3 % avec le RLX et -4 +/- 0,3% avec le placebo (p<0,001).

#### Effet sur la micro-architecture osseuse<sup>3</sup>

Le laboratoire a également fait état des résultats de tomодensitométrie de 15 patientes traitées par RLX pendant 15 mois qui ont montré une amélioration des paramètres de la micro-architecture osseuse.

#### Comparaison indirecte :

Le laboratoire a présenté une publication<sup>4</sup> qui a comparé les réductions des risques absolus de fractures et les nombres de patients à traiter (NNT) pour éviter une fracture des différents

<sup>1</sup>Recker et al. Comparative effects of raloxifene and alendronate on fracture outcomes in postmenopausal women with low bone mass Bone. 2007;40(4):843-851

<sup>2</sup>Adami et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH (1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2008 Jan;19(1):87-94

<sup>3</sup>Radspieler H. Individualized treatment of osteoporosis with medication: preventing fractures by increasing bone mineralization and quality. Int. J. Clin. Rheumatol 2010 ; 5:4.

médicaments de l'ostéoporose à partir des études de phase III sur lesquelles se sont fondées leurs AMM. Les résultats de ces comparaisons effectuées sans mise en œuvre des méthodes statistiques validées pour les comparaisons indirectes ne peuvent être pris en considération.

#### Effet du RLX sur la DMO après traitement par alendronate<sup>5,6</sup>

Un total de 99 patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique ont été traitées par alendronate 10 mg par jour pendant 43 mois en moyenne puis ont été randomisées en trois groupes pour recevoir le placebo, le RLX 60 mg/j ou continuer en ouvert l'alendronate pendant 1 an. Les critères principaux étaient la DMO et les marqueurs osseux. Les patientes n'étaient pas homogènes en ce qui concerne le nombre de patientes ayant des fractures non vertébrales à l'inclusion : 9 dans le groupe alendronate (27,3%), 18 dans le groupe placebo (54,5%) et 16 dans le groupe raloxifène (48,5%). Comparé au placebo, l'alendronate et le raloxifène ont prévenu la perte osseuse lombaire à 1 an (-0,75% avec le RLX, -0,54% avec l'alendronate et - 2,66% avec le placebo,  $p < 0,05$ ).

La portée des résultats de cette étude est limitée (faible effectif, critère principal intermédiaire).

## **4.2. Tolérance :**

### Données de pharmacovigilance (PSUR) :

Pour mémoire, le PSUR est commun pour le RLX (EVISTA et la spécialité en co-marketing, OPTRUMA). Le raloxifène a été autorisé pour la première fois le 9 décembre 1997 (USA). Il a une AMM dans 102 pays et est commercialisé dans 71 pays. En dehors de l'union européenne, le raloxifène est également prescrit dans la réduction du risque de cancer du sein invasif (AMM obtenue aux USA dans cette extension d'indication le 13 septembre 2007).

Le laboratoire a fourni pour EVISTA, les PSUR qui portent sur la période du 10 décembre 2004 au 9 décembre 2010 soit au total les 6 dernières années de commercialisation (date de 1<sup>ère</sup> commercialisation janvier 1998).

Au cours de cette période de 6 ans, le nombre estimé de patientes exposées au raloxifène à travers le monde s'élève à 20,4 millions. Au total, 10 000 événements indésirables ont été rapportés au cours de cette période.

Des modifications ont été apportées au RCP le 31 octobre 2006, 22 novembre 2006, 28 mars 2007, 19 novembre 2007 et 8 août 2008 avec notamment :

### L'ajout de nouveaux effets indésirables (rectificatif AMM du 22 novembre 2006)

- thrombocytopénie (*très rares <0,01%*) ;
- œdème périphérique (*rares <0,1%*) ;
- réaction thromboembolique veineuse (*rares <0,1%*) ;
- réaction thromboembolique artérielle (*très rares <0,01%*).

Une mise en garde et précaution d'emploi concernant la prescription d'EVISTA chez les femmes ayant des antécédents d'AVC ou des facteurs de risques importants (Cf. avis du 05/12/2007 reprenant les modifications du RCP introduites par le rectificatif du 28 mars 2007) : « Dans une étude conduite<sup>7</sup> chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire, ou des accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par accident vasculaire cérébral chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par accident vasculaire cérébral a été de 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo versus 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène. Ce résultat doit être pris en compte lors de la

<sup>4</sup> Ringe et al. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. Rheumatol Int. 2010;30:863-869

<sup>5</sup> Cette étude est antérieure au dernier avis de la commission pour EVISTA mais sera décrite dans l'avis OPTRUMA.

<sup>6</sup> Michalska D, Stepan J.J, Basson R, Pavo I. The Effect of Raloxifene after Discontinuation of Long-Term Alendronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 870-877

<sup>7</sup> Il s'agit de l'étude RUTH incluse dans l'analyse combinée de l'effet du RLX sur la mortalité.

prescription du raloxifène chez les femmes ménopausées ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'autres facteurs de risque importants d'accident vasculaire cérébral, tels qu'un accident ischémique cérébral transitoire ou une fibrillation auriculaire. »

Par ailleurs d'autres informations de tolérance du RLX issues de l'étude RUTH ont été ajoutées au RCP (rectificatif AMM du 28 mars 2007) :

- mise à jour de la fréquence des bouffées de chaleur, accidents thrombo-emboliques veineux, crampes des membres inférieurs, œdème périphérique

« Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo de traitement de l'ostéoporose par le raloxifène, des accidents thrombo-emboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses rétinienne, sont survenus avec une fréquence d'environ 0,8% soit 3,22 cas pour 1 000 patientes-année. Un risque relatif de 1,60 (IC : 0,95-2,71) a été observé pour les patientes traitées par EVISTA® par rapport au placebo. Le risque d'accidents thrombo-emboliques était plus important au cours des quatre premiers mois de traitement. Des thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues avec une fréquence inférieure à 1%. »

« Dans l'étude RUTH, les accidents thrombo-emboliques veineux sont survenus avec une fréquence approximative de 2,0% soit 3,88 cas pour 1 000 patientes-année dans le groupe raloxifène et une fréquence de 1,4% soit 2,70 cas pour 1 000 patientes-année dans le groupe placebo. Dans l'étude RUTH, le risque relatif de survenue de l'ensemble des accidents thrombo-emboliques veineux était RR=1,44, [1,06–1,95]. Les thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues à une fréquence de 1% dans le groupe raloxifène et de 0,6% dans le groupe placebo. »

« Dans l'étude RUTH, des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) sont survenus chez 7,8% des patientes traitées par le raloxifène et chez 4,7% des patientes traitées par le placebo. »

« Dans l'étude RUTH, des crampes des jambes ont été observées chez 12,1% des patientes traitées par le raloxifène et 8,3% des patientes traitées par le placebo. »

« Dans l'étude RUTH, un œdème périphérique est survenu chez 14,1% des patientes traitées par le raloxifène et chez 11,7% des patientes traitées par le placebo, avec une différence statistiquement significative. »

- ajout de l'effet indésirable lithiase biliaire et ajout de précision sur les taux de cholécystectomies.

« Dans l'étude (RUTH), une lithiase biliaire, a été diagnostiquée chez 3,3% des patientes traitées par le raloxifène et chez 2,6% des patientes traitées par le placebo. Les taux de cholécystectomie n'étaient pas statistiquement significativement différents entre le groupe raloxifène (2,3%) et le groupe placebo (2,0%). »

#### Analyse combinée de l'effet du RLX sur la mortalité<sup>8</sup> :

Le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse de l'effet du RLX sur la mortalité toutes causes à partir des données combinées de trois études (MORE, CORE et RUTH) déjà examinées par la Commission de la transparence. Pour rappel, l'étude MORE d'une durée de 4 ans, avait évalué l'efficacité anti-fracturaire du RLX versus placebo chez plus de 7700 patientes et avait été suivie de l'étude CORE d'une durée de 4 ans.

L'étude RUTH a été conduite chez plus de 10 000 femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens. Dans cette étude, il n'avait pas été observé de modification de l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu ou des accidents vasculaires cérébraux, ni de la mortalité globale, y compris d'origine cardiovasculaire dans le groupe traité par RLX. Cependant, il avait été observé une augmentation de l'incidence de la mortalité par accident vasculaire cérébral

---

<sup>8</sup> Grady et al. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. Am J Med 2010;123:469  
Avis 2

chez les patientes traitées par RLX (1,5 pour 1000 femmes-années pour le placebo versus 2,2 pour 1000 femmes-années pour RLX).

Dans les études MORE et CORE, la mortalité n'a pas été évaluée comme un critère principal, ce qui limite le niveau de preuve des résultats de ces études sur ce critère.

L'analyse combinée de ces trois études a mis en évidence une diminution de la mortalité toutes causes en faveur du RLX (7,88%) par rapport au placebo (8,65%),  $p=0,05$ . Aucune différence statistique pour les décès d'origine cardio-vasculaire (4,93% avec le placebo vs 4,97% avec RLX). La réduction de la mortalité globale est due essentiellement à la réduction de la mortalité non cardiovasculaire et non liée aux cancers notamment d'origine infectieuse : (28 décès avec le RLX vs 51 avec le placebo,  $p = 0,01$ ). Cette réduction est inexpliquée.

#### Conclusion sur les données de Tolérance :

Les données de tolérance actualisées d'EVISTA à partir des résultats des études disponibles et des données de pharmacovigilance ont confirmé à l'exception du risque d'accident vasculaire cérébral d'évolution fatale (qui ne figurait pas au RCP lors du dernier avis de renouvellement d'inscription d'EVISTA), un profil de tolérance conforme au RCP (symptômes vaso-moteurs plus élevés que dans le groupe placebo dans l'étude RUTH, des événements thrombo-emboliques veineux, des crampes dans les jambes).

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### Données IMS DOREMA

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Février 2012), cette spécialité a fait l'objet de 244 000 prescriptions. La posologie moyenne journalière a été d'1 comprimé et la durée de prescription en moyenne de 110 jours.

### Observatoire AGIR

Une étude observationnelle, en pratique de ville (chez des médecins généralistes, des gynécologues et des rhumatologues) a été mise en place par Daiichi Sankyo France et est en cours de réalisation en France. La phase d'inclusion des patientes s'est déroulée entre le 4 mars 2011 et le 31 juillet 2011.

Le protocole prévoit d'inclure 3 000 patientes ostéoporotiques âgées de 50 ans ou plus relevant de la primo-prescription d'un médicament de l'ostéoporose ou du changement de celui-ci. L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer le respect des consignes et des recommandations officielles concernant la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique vis-à-vis des pratiques courantes en médecine de ville pour cette pathologie en France.

Les objectifs secondaires sont de décrire et d'évaluer :

- La population de femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique ;
- L'observance des traitements médicamenteux et des conseils hygiéno-diététiques trois mois après la consultation ;
- Les peurs et croyances concernant l'ostéoporose et sa prise en charge chez les patientes et les médecins afin d'en déterminer les impacts.

### Résultats de l'étude post-inscription VISION

En réponse à la demande formulée par la Commission de la Transparence dans ses avis du 10 mai 2000 et du 24 janvier 2001, les laboratoires Lilly (nouvel exploitant Daiichi Sankyo France) et Pierre Fabre ont réalisé une étude observationnelle conjointe de suivi de la prescription et de l'utilisation d'EVISTA et d'OPTRUMA de 2005 à 2006. Une population de 2 628 patientes se présentant avec une prescription de raloxifène a été incluse, par le biais d'un échantillon tiré au sort de 551 pharmacies.

Les résultats préliminaires de cette étude correspondaient aux données à l'inclusion et ont été intégrés dans l'avis de réinscription du 05 juillet 2006. Les résultats complémentaires reçus depuis correspondent aux données d'observance (sur 12 mois).

### Principaux résultats :

Les patientes incluses étaient âgées en moyenne de 65 ans, 98% d'entre-elles ont déclaré être ménopausées et 4% être actuellement sous traitement hormonal de la ménopause. Dans 30% des cas, les patientes ont déclaré avoir eu au moins une fracture depuis la ménopause : fracture vertébrale (13%), fracture du poignet (12%), fracture du col fémoral (2%). Pour 50% des patientes, le diagnostic d'ostéoporose était connu avant le traitement par raloxifène et 62% d'entre-elles ont déclaré avoir reçu un traitement anti-ostéoporotique antérieur.

Au total, 92% des patientes étaient traitées pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose : ostéoporose non fracturaire (36%), ostéoporose fracturaire (26%), prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (28%).

Un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose ont été retrouvés chez 64% d'entre-elles : âge  $\geq$  65 ans (50%), antécédents familiaux de fracture (19%), antécédents de fracture lors d'un traumatisme minime (17%), âge de la ménopause  $<$  40 ans (11%) et IMC  $<$  19 kg/m<sup>2</sup> (9%).

Dans 76% des cas, une ostéodensitométrie a été réalisée avant l'instauration du traitement par raloxifène et, dans 51% des cas renseignés, a montré une ostéoporose (T-score  $\leq$  -2.5)<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> L'OMS a proposé de classer l'échelle des diminutions de la masse osseuse en quatre niveaux :

Niveau 1 : masse osseuse « normale », la densité minérale osseuse (DMO) diffère de moins d'un écart-type de la moyenne de référence (T score supérieur à -1)

Niveau 2 : masse osseuse faible (ostéopénie) T score compris entre -1 et -2,5

Niveau 3 : ostéoporose, T score inférieur à -2,5

Niveau 4 : ostéoporose grave, l'ostéoporose est d'autant plus grave, et le risque fracturaire plus grand, que le T score diminue au-delà de -2,5

Sur la même ordonnance, dans 40% des cas, un traitement a été co-prescrit (calcium-vitamine D dans 85% des cas).

A 12 mois de suivi, une information est disponible pour 1213 patientes (soit 46.2% du total des 2628 patientes ayant été incluses).

Les patientes perdues de vue à 12 mois diffèrent des patientes non perdues de vue par le niveau d'études (moins élevé chez les perdues de vue) et la survenue d'une fracture depuis la ménopause (fréquence plus élevée chez les perdues de vue).

A 12 mois, 82.0% des femmes pour lesquelles l'information est disponible ont déclaré poursuivre leur traitement. Les principaux motifs d'arrêt de traitement ont été la décision du médecin (48.2% des cas d'arrêt) et les effets indésirables (29.2%).

Parmi les 890 patientes qui ont continué leur traitement, 92.9% ont omis moins de 5 prises au cours des quatre dernières semaines. L'oubli reste la principale raison de non-observance invoquée par les patientes.

La durée de traitement moyenne a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier à 52 +/- 0.5 mois, soit 4.3 ans. Cependant, le nombre important de données censurées ne permet pas d'estimer la durée médiane de traitement et son intervalle de confiance à 95%.

L'enquête complémentaire mise en place afin d'évaluer le devenir des patientes perdues de vue a mis en évidence une proportion de 64% de poursuite de traitement parmi ces dernières.

Le taux de poursuite de traitement à un an a donc été extrapolé pour l'ensemble des participantes à 73.3%.

#### Conclusion :

La prescription de raloxifène, dans cette étude, a respecté les indications de l'AMM dans 90% des cas.

L'arrêté du 9 mai 2001 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics indiquait qu'EVISTA n'ouvrait droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie que pour la seule indication thérapeutique suivante « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique ». Dans ce cadre, les résultats de cette étude ont montré que seules 30% des femmes avaient déclaré avoir eu au moins une fracture depuis la ménopause et donc respecter les conditions de prise en charge du traitement par raloxifène, telles que définies en 2001.

En 2006, la Commission de la transparence, dans son avis du 05 juillet 2006 sur le renouvellement d'inscription d'EVISTA, avait souhaité modifier le périmètre des indications remboursables à l'indication suivante :

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse et,
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score  $\leq$  -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie  $\geq$  7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). » (cf. JO du 11 octobre 2006).

Dans cette étude, les résultats tels qu'ils sont présentés ne permettent pas d'analyser l'ensemble des critères entrant dans la définition de ce périmètre de remboursement, entré en vigueur en cours d'étude. Cette étude a toutefois permis de documenter que les critères du périmètre de remboursement tel que défini en 2006 semble peu souvent respectés.

En effet, l'ostéodensitométrie n'a été réalisée que dans 76% des cas et une ostéoporose était présente dans 51% de ces cas (ostéoporose définie par un T-score inférieur ou égal à -2.5).

Enfin, du fait du taux important de patientes perdues de vue, le suivi des patientes, ne permet pas de déterminer avec précision le taux de poursuite du traitement, ni l'adhésion thérapeutique au raloxifène. Chez les patientes non perdues de vue, le taux de persistance au traitement à 12

mois est de 82%. Et il a été estimé, après étude complémentaire, à 64% parmi les perdues de vue.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

EVISTA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques et de leurs récides. Son efficacité a été démontrée uniquement dans la prévention des fractures vertébrales.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important

Cette spécialité est un médicament de première intention en alternative aux bisphosphonates mais qui doit être réservée aux patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âge < 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été suppléementée.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose rachidienne, uniquement chez les patientes à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans et sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux).

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

L'ostéoporose est définie par un T-score  $\leq -2,5$  en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante. L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture. En l'absence de fracture chez les femmes ménopausées, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas, en fonction du risque individuel de fracture. Ce risque est évalué en se fondant sur la valeur du T-score et la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi être envisagé chez les femmes ayant :

- une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3) ou
- un T-score  $\leq -2,5$  associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, du terrain de la patiente, des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments, de la tolérance et de la durée potentielle de la prise en charge.

La survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

#### Place du raloxifène dans la stratégie thérapeutique

Le raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes. Il agit à la fois comme un agoniste et/ou un antagoniste des récepteurs aux estrogènes, selon le type de cellule et de tissu et les gènes cibles. Les données disponibles suggèrent que le raloxifène possède un effet agoniste sur l'os (diminution de la résorption osseuse et réduction du taux des marqueurs biochimiques) et le métabolisme des lipides et, un effet antagoniste sur le sein et l'endomètre.

Compte tenu de la démonstration de son efficacité anti-fracturaire uniquement sur les vertèbres, il doit être réservé aux patientes âgées de moins de 70 ans ayant une ostéoporose rachidienne, à faible risque de fracture du col du fémur et n'ayant pas de contre-indications à son emploi en particulier accident thromboembolique veineux (antécédent familial ou personnel), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique y compris cholestase, signes ou symptômes de cancer de l'endomètre.

Selon les experts, il est indispensable de pouvoir disposer dans le cadre de la prise en charge de l'ostéoporose de différentes classes thérapeutiques avec des modes d'action et des propriétés pharmacologiques différentes pour pouvoir personnaliser le traitement de chaque malade. L'effet extra-osseux du raloxifène (en particulier la réduction du risque de cancer du sein) doit être pris en compte lors de la prescription.

### **6.3. Population cible**

La population cible d'EVISTA est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique avec une fracture par fragilité et, en l'absence de fracture par fragilité osseuse, les femmes ménopausées ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou un T score  $\leq$  -2,5 associé à plusieurs facteurs de risque de fracture et à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans et sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux).

La population de femmes ménopausées ostéoporotiques peut être estimée à partir des données suivantes :

- environ 25% à 40% des femmes de 65 ans et 50% à 70% des femmes de 80 ans présenteraient une ostéoporose<sup>i,ii</sup>
- appliquées à la population féminine actualisée au 1er janvier 2012, et en tenant compte d'une progression linéaire de la prévalence entre 65 ans et 80 ans.

Ces données conduisent à estimer la population ayant une ostéoporose post-ménopausique comme comprise entre 2,5 et 3,6 millions de femmes.

Seules les patientes avec ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans et sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux), sont justiciables d'un traitement médicamenteux par EVISTA.

Les données disponibles et notamment le fait que le remboursement de l'acte d'ostéodensitométrie soit récent en France, ne permettent pas d'estimer la sous-population des patientes précitée.

## **6.4. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le périmètre de remboursement décrit ci-dessous.

### **6.4.1. Périmètre de remboursement**

Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âge < 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été suppléementée.

### **6.4.2. Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

### **6.4.3. Taux de remboursement : 65%**

---

<sup>i</sup> Société Française de rhumatologie. Dossier Ostéoporose 2005. Pourquoi dit-on que l'ostéoporose est un problème de santé publique ? (<http://www.rumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/OA-dossier-osteoporose/sommaire-osteoporose.asp>).

<sup>ii</sup> Ministère de la santé, de la famille, et des personnes handicapées. Direction générale de la Santé. Rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique (GTNDO). Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Mars 2006. (<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/034000115/index.shtml>)